

Beitrag zur thermischen Analyse optischer Antipoden:

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin (Methyprylon)*

Von

M. Kuhnert-Brandstätter, K. Schleich und K. Vogler

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
und der Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 16. Juli 1970)

In dem Zweistoffsystem (+)- und (—)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin (Methyprylon) liegt ein ungewöhnliches Schmelzdiagramm vor. Beide Antipoden sind dimorph und jede stabile Modifikation ist mit der instabilen Form des Antipoden isomorph mischbar. Die zwei Mischkristallreihen, von denen jede ein Minimum durchläuft, schneiden sich in einem eutektischen Punkt, der beim Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ liegt. Die Minima befinden sich rechts und links vom Eutektikum im instabilen Bereich. Das Methyprylon besteht demnach aus einem Konglomerat von Mischkristallen, so daß keine einheitliche Zusammensetzung und damit keine absolute optische Inaktivität erwartet werden kann.

Thermoanalysis of Optical Antipodes: 2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methylpiperidine (Methyprylon)

The two-component system (+)- and (—)-2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methylpiperidine (Methyprylon) has an unusual melting diagram. Either of the antipodes are dimorphous and each stable modification is isomorphous miscible with the unstable form of the antipode. The two series of mixed crystals, either forming a minimum curve, intersect at a eutectic point (optical rotation $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$). The minima are on the right and on the left of the eutectic in the unstable region. Consequently Methyprylon consists of a conglomerate of mixed crystals, so that no homogeneous composition and therefore no absolute optical inactivity can be expected.

Der Grund für die Untersuchung des Zweistoffsystems (+)- und (—)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin (DDMP) war der, daß bei dem Schlafmittel Methyprylon, das aus der inaktiven Form besteht, schon vor längerer Zeit spontane „Racematspaltung“ beobachtet wurde bzw. daß es überhaupt nicht gelang, völlig inaktive Kristalle herzu-

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 65. Geburtstag gewidmet.

stellen¹. Vor allem der letztgenannte Umstand erschien unverständlich, da nach den damaligen Untersuchungen angenommen wurde, daß das Zweistoffsystem (+)- und (-)-*DDMP* eine ununterbrochene Reihe von Mischkristallen aufweist, deren Schmelzpunkte ein Minimum durchlaufen (Typ III *Roozeboom*). Das Methyprylon sollte dem Minimumgemisch entsprechen und demnach aus einer einzigen Kristallphase bestehen. Die Neuaufnahme dieses Systems mit anderen apparativen Möglichkeiten läßt nun nicht nur diesen Fall in einem anderen Licht erscheinen, sondern stellt überdies einen Beitrag zur Erweiterung unserer Kenntnisse über Schmelzdiagramme optischer Antipoden dar, da ein ähnliches Beispiel bisher nicht bekannt ist.

Sowohl (+)- als auch (-)-*DDMP* ist dimorph, die Schmelzpunkte der stabilen Modifikation liegen bei 84,5°, die der instabilen bei 79,5°. Das Schmelzdiagramm der beiden Antipoden weist gekreuzte Isodimorphie auf. Modif. I des (+)-*DDMP* bildet mit Modif. II des (-)-*DDMP* eine lückenlose Mischkristallreihe mit Minimum. Eine spiegelbildlich gleiche Schmelzkurve verläuft von Modif. I des (-)-*DDMP* zu Modif. II des (+)-*DDMP*. Die beiden Kurven schneiden sich bei 50% bzw. bei einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$. Daraus ergibt sich, daß zwischen den beiden stabilen Formen *keine kontinuierliche* Mischkristallreihe vorliegt, sondern daß eine Mischungslücke auftreten muß. Da der Kurven-Schnittpunkt tiefer liegt als die Schmelzpunkte der beteiligten Komponenten, entsteht ein Eutektikum, das von den zwei Mischkristallarten gebildet wird (Typ V *Roozeboom*). Die Kristalle der inaktiven Substanz sind demnach nicht einheitlich, sondern es liegt ein Konglomerat aus Mischkristallen des (+)-*DDMP* I-Typs und solchen des (-)-*DDMP* I-Typs vor. In Abb. 1a ist der Kurvenverlauf schematisch dargestellt, um die Verhältnisse übersichtlicher gestalten zu können als es das tatsächliche Schmelzdiagramm (Abb. 3, s. u.) gestattet. Wie aus dem Kurvenverlauf zu entnehmen ist, liegt das jeweilige Minimum in bezug auf die Einzelkurve nicht symmetrisch, so daß die beim Kristallisationsvorgang ausgeschiedenen Mischkristalle eines gleichteiligen Gemisches von (+)- und (-)-Verbindung nicht einheitlich sein können.

Nach der Phasenregel² scheidet sich aus einer Schmelze, die beide Antipoden zu gleichen Teilen enthält, beim Abkühlen ein Konglomerat der beiden Mischkristalle *C* und *D* ab. Dabei werden sich Linksdrehung und Rechtsdrehung aufheben, sofern angenommen werden darf, daß für beide Kristallarten gleich viele Keime zur Verfügung stehen und die Wachstumsbedingungen für beide ganz gleich sind. Trifft diese Voraussetzung nicht zu, so wird das Gleichgewicht verschoben und dadurch optische Aktivität entstehen.

¹ K. Vogler und M. Kofler, Helv. Chim. Acta **39**, 1387 (1956).

² A. Findlay, Die Phasenregel und ihre Anwendung. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1958.

In Abb. 2 ist die Abscheidungsfolge eines 50proz. Gemisches für den Fall dargestellt, daß nur Kristallkeime für Mod. I der (+)-Verbindung auftreten. Bei der Temperatur a kristallisieren Mischkristalle aus, deren Zusammen-

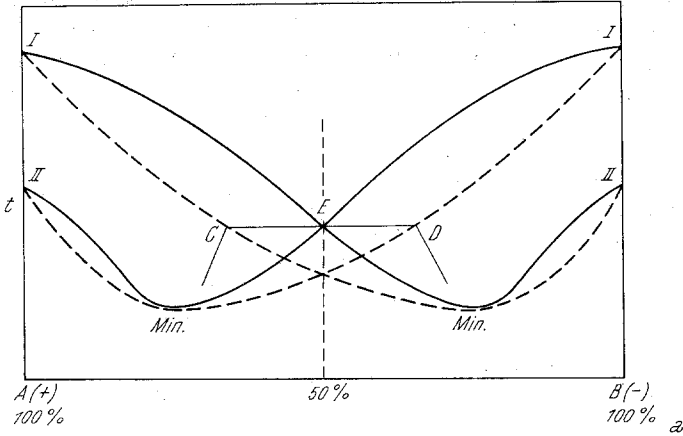


Abb. 1 a. Gekreuzte Isodimorphie mit zwei Minima

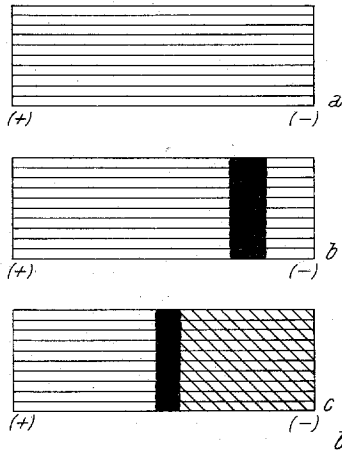


Abb. 1 b. Schematisches Kontaktpräparat. a) Isomorphes Durchwachsen der Kontaktzone; b) Schmelzen des Minimums; c) Umwandlung der instabilen Phase und Schmelzen des Eutektikums

setzung der Konzentration von b entspricht. Sinkt die Temperatur weiter, so verarmt die Schmelze an dem (+)-Antipoden. Die Zusammensetzung der Schmelze bewegt sich entlang der Kurve $a-c$, die der Mischkristalle entlang der Kurve $b-d$. Bei Punkt d kristallisiert die noch verbliebene Restschmelze aus.

Um nun wieder auf den konkreten Fall zu kommen: die Kristalle, die aus der Lösung eines inaktiven Gemisches auskristallisieren, können infolge der asymmetrischen Lage des Minimums demnach optisch aktiv sein, sofern eben eine Form bevorzugt kristallisiert. Es ist bekannt³, daß die Keimbildung für linksdrehende und rechtsdrehende Kristalle in der Regel nicht gleichmäßig erfolgt, sondern daß häufig eine Form günstigere

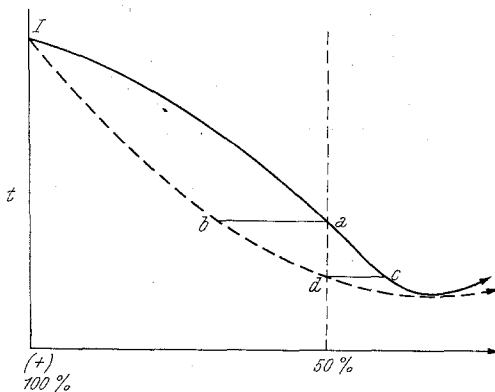


Abb. 2. Abscheidungsfolge bei Mischkristallen nach Typ III Roozeboom

Keimbildungsbedingungen vorfindet als die andere. Dadurch erklärt sich die Tatsache, daß es nicht gelungen ist, von Methyprylon inaktive Mischkristalle zu erhalten.

Thermomikroskopische Untersuchung des Schmelzdiagramms von (+)- und (—)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin (DDMP)

Für die Aufnahme des Schmelzdiagramms standen Fraktionen verschiedener optischer Aktivität zur Verfügung. So wurde das Diagramm nicht wie üblich nach Gewichtsprozenten, sondern nach dem Drehwert der Fraktionen erstellt. Nach Angaben von Vogler und Kofler¹ kann für die reinen Antipoden der Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 124^\circ$ angenommen werden. Entscheidend für die Aufklärung des Schmelzdiagramms war die Untersuchung der beiden Komponenten nach der Kontaktmethode⁴. Wenn man im vollständig geschmolzenen Kontaktpräparat auf dem Heitzisch knapp unter dem Schmelzpunkt mit (+)-DDMP impft und langsam abkühlen läßt, so wachsen die Kristalle isomorph durch die Mischzone durch und erzeugen in der Schmelze von (—)-DDMP die instabile Modif. II. Neuerliches Aufheizen zeigt, daß ein Typ III-Roozeboom mit

³ G. Wald, Ann. N. Y. Acad. Sci. **69**, 352 (1957).

⁴ A. Kofler, Z. physik. Chem. (A) **187**, 363 (1941).

einem Minimum bei $75,3^\circ$ (Mettler) vorliegt. Impft man nun die instabilen Kristalle des (—)-*DDMP* mit der stabilen Modifikation, so werden sie bis ins Eutektikum umgewandelt, das deutlich jenseits des Minimums liegt und bei $75,6^\circ$ schmilzt (Abb. 1b). Analoge Vorgänge spielen sich ab, wenn man die Schmelze von der (—)-*DDMP*-Seite her in Modif. I erstarren läßt. Der Verlauf der Schmelzkurven wurde durch Bestimmung der Schmelzpunkte von Kristallfilmen der einzelnen Fraktionen festgelegt (Tab. 1). Der instabile Bereich konnte an Kontaktpräparaten von stabilen mit instabilen Fraktionen auf Grund des „isomorphen Durchwachsens“ erfaßt werden. Dadurch, daß sich die zwei Mischkristallreihen bei $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ schneiden, ergibt sich für das gesamte Diagramm die für optische Antipoden zu erwartende Symmetrie (Abb. 3).

Tabelle 1

Optische Aktivität der Fraktionen, $[\alpha]_D^{20}$	Schmelzpunkt, $^\circ\text{C}$ ($\pm 0,2^\circ$)		
	stabil	instabil	$\Delta t, ^\circ\text{C}$
+ 124°	84,5	79,5	5,0
+ $109,5^\circ$	83,8	79,0	4,8
+ $32,9^\circ$	77,5	75,3	2,2
+ $13,1^\circ$	76,3	75,3	1,0
+ $10,4^\circ$	76,2	75,4	0,8
+ $8,1^\circ$	76,2	75,4	0,8
+ $4,9^\circ$	75,9	75,5	0,4
— $0,85^\circ$	75,7	75,6	0,1
— $15,15^\circ$	76,4	75,3	1,1
— $28,15^\circ$	77,3	75,3	2,0
— $99,5^\circ$	83,2	78,5	4,7

Eutektische Temperatur = $75,6^\circ$; Minimum₁ = Minimum₂ = $75,3^\circ$.

Differential-Scanning-Calorimeter-Analyse

Die Untersuchung mittels eines Differential Scanning Calorimeters ergab bereits einen ersten Hinweis auf Isodimorphie in dem Schmelzdiagramm (+)- und (—)-*DDMP*, da vor allem an der wiedererstarteten Schmelze z. T. 2—3 Schmelzpeaks beobachtet wurden (Tab. 2). Allerdings treten bei Spontanerstarren nur im mittleren Bereich des Diagramms beide Modifikationen auf, während bei höherer Konzentration eines Antipoden nur mehr die stabile Form spontan gebildet wird. Der Umstand, daß bei der *DSC*-Analyse in der wiedererstarteten Schmelze (nach etwa 3stdg. Verweilen der Probe im Kühlschrank) bei zwei Fraktionen drei Peaks erscheinen, gab zu der Vermutung Anlaß, daß vielleicht

noch eine dritte Modifikation im Spiel ist. Auf Grund der thermomikroskopischen Untersuchungen erscheint dies jedoch nicht wahrscheinlich, vielmehr deutet alles darauf hin, daß während des Schmelzvorganges periodische Umlagerungen stattfinden, die sich auch im

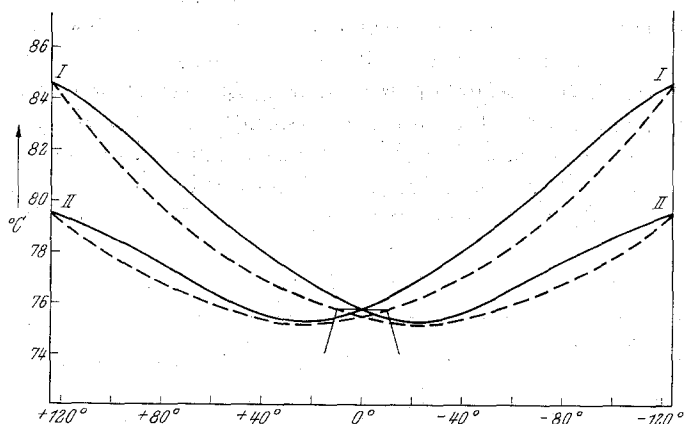


Abb. 3. Schmelzdiagramm: (+)- und (—)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin

Tabelle 2

Optische Aktivität der Fraktionen, $[\alpha]_D^{20}$	Primäres Schmelzen Anzahl der Peaks	Wiedererstartete Schmelze Anzahl der Peaks	$\Delta t, ^\circ\text{C}$	$\Delta t, ^\circ\text{C}$
+ 32,9°	2	3	0,5	2,05
				0,75
+ 13,1°	1	3		1,05
				0,60
+ 10,4°	1	2		0,75
+ 4,9°	1	2		0,3
0°	1	1		
— 15,15°	1	2		1,1
— 28,15°	2	2	1,45	2,3
— 99,5°	1	1		

DSC-Diagramm ausdrücken. Dabei handelt es sich um Umlagerungserscheinungen, die früher schon bei Mischkristallen Phenanthren—Anthracen und anderen Zweistoffsystemen⁵ beschrieben wurden und die sowohl beim Kristallisieren als auch beim Schmelzen auftreten können.

⁵ A. Kofler, Z. Elektrochem. u. Ber. Buns. Ges. Physik. Chem. **59**, 939 (1955).

Das Phänomen besteht darin, daß die primären Mischkristalle in Kristalle einer anderen Konzentration umgelagert werden, wobei Bildung und Auflösung der neuen Mischkristalle rhythmisch aufeinander folgt. Beim Erhitzen der Mischkristalle des *DDMP* bilden sich während des Schmelzvorganges neue Mischkristalle einer stabileren Stufe, die auf Grund der herrschenden Löslichkeitsdifferenz auf Kosten der unbeständig gewordenen primären Mischkristalle zu wachsen vermögen. Diese periodischen Umlagerungen beim Schmelzen von Mischkristallen sind auch thermomikroskopisch nicht ganz leicht von polymorphen Umwandlungen zu unterscheiden. Im *DSC*-Diagramm erscheinen sehr breite und gezackte Peaks bzw. zusätzliche kleinere und nicht deutlich abgesetzte Peaks.

IR-spektroskopische Untersuchungen

Die IR-Spektren der beiden stabilen und der beiden instabilen Modifikationen sind identisch. Das gleiche Spektrum zeigt auch Methacrylon, das aus dem Konglomerat der beiden Mischkristalltypen besteht. Die IR-Spektroskopie versagt hier völlig, weil sämtliche Kristallphasen und Mischkristallkonzentrationen dasselbe Spektrum ergeben.